

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

精神神経安定剤

インプロメン[®]錠 1mg

インプロメン[®]錠 3mg

インプロメン[®]錠 6mg

インプロメン[®]細粒 1%

ブロムペリドール錠・細粒

Impromen[®] TABLETS & FINE GRANULES 1%

2012年1月

田辺三菱製薬株式会社
吉富薬品株式会社

〔製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社〕

このたび、標記製品につきまして、「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い致します。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://di.mt-pharma.co.jp/di/>) 「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)」No. 206号 (1月下旬発行) に掲載されます。

■改訂内容 (5～7頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後 (下線部：追記改訂箇所)	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) ～ (2) 省略 (変更なし)</p> <p>(3) <u>QT延長を起こしやすい患者</u> [QT延長が発現するおそれがある。]</p> <p>1) <u>QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者</u></p> <p>2) <u>低カリウム血症のある患者</u> 等</p> <p>(4) ～ (10) 現行 (3) ～ (9) のとおり</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) ～ (9) 省略</p>

3. 相互作用〈抜粋〉

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、フェニバルビタール、フェニトイン）	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する。
イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	イトラコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用〈抜粋〉

(3) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器			血圧降下、頻脈、動悸	胸内苦悶感	心電図変化（QT間隔の延長、T波の変化等） ^{注1)}
肝臓 ^{注1)}					肝障害
錐体外路症状 ^{注3)}		パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚥下障害、構音障害等）、アカシジア（静坐不能）	ジスキネジア（口周部、四肢等の不随意運動、舌のもつれ等）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、後弓反張、眼球上転発作等）	アキネジア	
眼			霧視	眼の調節障害	角膜・水晶体の混濁 ^{注2)} 、角膜等の色素沈着 ^{注2)}
過敏症 ^{注1)}			発疹		
血液				貧血	白血球減少

3. 相互作用〈抜粋〉

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン	本剤の作用が減弱することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する。

4. 副作用〈抜粋〉

(3) その他の副作用

種類	頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		心電図変化（QT間隔の延長、T波の変化等） ^{注1) 注2)}	血圧降下、頻脈、動悸	胸内苦悶感
肝臓 ^{注1)}		肝障害 ^{注2)}		
錐体外路症状 ^{注4)}		パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚥下障害、構音障害等）、アカシジア（静坐不能）	ジスキネジア（口周部、四肢等の不随意運動、舌のもつれ等）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、後弓反張、眼球上転発作等）	アキネジア
眼		角膜・水晶体の混濁 ^{注3)} 、角膜等の色素沈着 ^{注3)}		眼の調節障害
過敏症 ^{注1)}			発疹	
血液		白血球減少 ^{注2)}		貧血

改訂後（下線部：追記改訂箇所）				改訂前（下線部：削除箇所）			
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、胸やけ、便秘、腹部膨満感、下痢	胃不快感		食欲不振、悪心・嘔吐、胸やけ、便秘、腹部膨満感、下痢	胃不快感	
内分泌		月経異常、体重増加、体重減少	女性化乳房、乳汁分泌	高プロラクチン血症	月経異常、体重増加、体重減少	女性化乳房、乳汁分泌	
精神神経系		睡眠障害、焦燥感、眠気、めまい・ふらつき、抑うつ	頭痛・頭重、知覚異常、性欲異常、痙攣発作、意識障害、もの忘れ、傾眠		睡眠障害、焦燥感、眠気、めまい・ふらつき、抑うつ	頭痛・頭重、知覚異常、性欲異常、痙攣発作、意識障害、もの忘れ	
その他		口渇、脱力・倦怠感、鼻閉、発汗、排尿障害、立ちくらみ、尿閉	しびれ感、潮紅、浮腫、運動失調、発熱	無力症、疲労	口渇、脱力・倦怠感、鼻閉、発汗、排尿障害、立ちくらみ	しびれ感、潮紅、浮腫、運動失調、発熱	
<p>注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。</p> <p>注2) 類似化合物（ハロペリドール）で長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、角膜等の色素沈着があらわれることがある。</p> <p>注3) 異常が認められた場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。</p>				<p>注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。</p> <p>注2) <u>頻度不明</u></p> <p>注3) 類似化合物（ハロペリドール）で長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、角膜等の色素沈着があらわれることがある。</p> <p>注4) 異常が認められた場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。</p>			
<p>事象名の追記：霧視、高プロラクチン血症、傾眠、尿閉、無力症、疲労</p> <p>記載場所の移動：心電図変化(QT間隔の延長、T波の変化等)、肝障害、角膜・水晶体の混濁、角膜等の色素沈着、白血球減少</p>							

■改訂理由（薬食安通知によらない改訂）

1. 「慎重投与」の項の改訂について

QT延長について、企業中核データシート〔Company Core Data Sheet（以下CCDS*）〕改訂を受け検討した結果、追記して注意喚起することと致しました。

*CCDS：Company Core Data Sheet 企業中核データシート

医薬品市販承認取得者（MAH：Marketing Authorization Holder、当該医薬品の製造承認を世界で初めて取得した企業）によって作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる文書。安全性情報（企業中核安全性情報：CCSI）、適応症、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。発売後も世界中から安全性情報等を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

2. 「相互作用」の項の改訂について

(1) 本剤の代謝酵素について

本剤は、グルクロン酸抱合のほか、チトクロームP450(主にCYP3A4)により代謝されることから、本剤の代謝酵素を追記し、注意喚起することと致しました。CYP3A4の阻害作用を有する薬剤と併用した際には、本剤の代謝や排出に影響を及ぼす可能性があります。

(2) 「併用注意」について

本剤は主にCYP3A4で代謝されるため、薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤（フェノバルビタール、フェニトイン）、及び阻害作用を有するイトラコナゾールをそれぞれ追記して、注意喚起することと致しました。

3. 「副作用」の項の「その他の副作用」の改訂について

「霧視、高プロラクチン血症、傾眠、尿閉、無力症、疲労」について、CCDS改訂を受け検討した結果、追記して注意喚起することと致しました。

また、発現頻度をより明確に記載するため、「頻度：5%以上又は頻度不明」を「頻度：5%以上」と「頻度：頻度不明」に分け、記載整備致しました。

上記の「相互作用」の項に改訂に併せ、「薬物動態」の項に代謝酵素を追記致しました。

■使用上の注意（下線部追記改訂箇所）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。
「相互作用」の項参照〕
- (3) 重症の心不全の患者〔心筋に対する障害作用や血圧低下のおそれがある。〕
- (4) パーキンソン病の患者〔錐体外路症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者
- (6) アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (2) 心・血管疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
- (3) **QT延長を起こしやすい患者〔QT延長が発現するおそれがある。〕**
 - 1) **QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者**
 - 2) **低カリウム血症のある患者 等**
- (4) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起こりやすい。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (8) 薬物過敏症の患者
- (9) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔Syndrome malin（悪性症候群）が起こりやすい。〕
- (10) 高温環境下にある患者〔体温調節中枢を抑制するため、高熱反応が起こるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
- (2) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による**嘔吐症状を不顕性化**することがあるので注意すること。
- (3) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され

る。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン（ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール（飲酒）	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
リチウム	類似化合物（ハロペリドール）でリチウムとの併用により心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性のSyndromemalin（悪性症候群）、非可逆性の脳障害を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
抗コリン作用を有する薬剤（抗コリン作動性抗パーキンソン剤、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等）	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。また、精神症状が悪化したとの報告がある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
メトクロプラミド、ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	これらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩は弱い抗ドパミン（ D_2 ）作用を有する。

ドパミン作動薬 (レボドパ製剤, プロモクリプチンメシル酸塩等)	これらの薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において, 作用が拮抗することによる。
薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン)	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により, 本剤の血中濃度が低下する。
イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	イトラコナゾールのCYP3A4阻害作用により, 本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

総症例数7,488例中1,613例 (21.54%) 3,245件の副作用が報告されている。主な副作用はアカシジア406件 (5.42%), 振戦196件 (2.62%) 等の錐体外路症状, 眠気304件 (4.06%), 脱力・倦怠感165件 (2.20%) 等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **Syndrome malin (悪性症候群)** (頻度不明): 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられる場合は, 投与を中止し, 体冷却, 水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお, 高熱が持続し, 意識障害, 呼吸困難, 循環虚脱, 脱水症状, 急性腎不全へと移行し, 死亡した例が報告されている。
- 2) **遅発性ジスキネジア** (0.1%未満): 長期投与により, 遅発性ジスキネジア (口周部の不随意運動, 四肢の不随意運動等) があらわれ, 投与中止後も持続することがある。抗パーキンソン剤を投与しても症状が軽減しない場合があるので, このような症状があらわれた場合には, 本剤の投与継続の必要性を, 他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。
- 3) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)** (頻度不明): 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 4) **麻痺性イレウス** (頻度不明): 腸管麻痺 (食欲不振, 悪心・嘔吐, 著しい便秘, 腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し, 麻痺性イレウスに移行することがあるので, 腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお, この

悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

- 5) **横紋筋融解症** (頻度不明): 横紋筋融解症があらわれることがあるので, 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。
- 6) **無顆粒球症, 白血球減少** (いずれも頻度不明): 無顆粒球症, 白血球減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **肺塞栓症, 深部静脈血栓症** (いずれも頻度不明): 抗精神病薬において, 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので, 観察を十分に行い, 息切れ, 胸痛, 四肢の疼痛, 浮腫等が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む): 類似化合物 (ハロペリドール) で心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む) があらわれることがあるので観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧降下, 頻脈, 動悸	胸内苦悶感	心電図変化 (QT間隔の延長, T波の変化等) 注1)
肝臓注1)				肝障害
錐体外路症状注3)	パーキンソン症候群 (振戦, 筋強剛, 流涎, 寡動, 歩行障害, 仮面様顔貌, 嚥下障害, 構音障害等), アカシジア (静坐不能)	ジスキネジア (口周部, 四肢等の不随意運動, 舌のもつれ等), ジストニア (痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 後弓反張, 眼球上転発作等)	アキネジア	
眼		霧視	眼の調節障害	角膜・水晶体の混濁注2), 角膜等の色素沈着注2)
過敏症注1)		発疹		
血液			貧血	白血球減少

消化器		食欲不振, 悪心・嘔吐, 胸やけ, 便秘, 腹部膨満感, 下痢	胃不快感	
内分泌		月経異常, 体重増加, 体重減少	女性化乳房, 乳汁分泌	高プロラクチン血症
精神神経系		睡眠障害, 焦燥感, 眠気, めまい・ふらつき, 抑うつ	頭痛・頭重, 知覚異常, 性欲異常, 痙攣発作, 意識障害, もの忘れ, 傾眠	
その他		口渇, 脱力・倦怠感, 鼻閉, 発汗, 排尿障害, 立ちくらみ, 尿閉	しびれ感, 潮紅, 浮腫, 運動失調, 発熱	無力症, 疲労

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注2) 類似化合物(ハロペリドール)で長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、角膜等の色素沈着があらわれることがある。

注3) 異常が認められた場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では、錐体外路症状等の副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で胎児吸収の増加等の胎児毒性が報告されており、類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例及び動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加(マウス)、流産率の上昇(ラット)等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁中への移行がみられており、また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。〔小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。〕

8. 過量投与

症状：

主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状(筋強剛、振戦、ジストニア症状)等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常(Torsades de Pointesを含む)があらわれることがある。

処置：

特異的な解毒剤はないので、維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液、血漿、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧剤(アドレナリンは禁忌)等の投与により血圧の確保等の処置を行う。また、QT延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン剤を投与する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (3) マウスに臨床最大常用量の15倍(5 mg/kg/日)以上を18ヵ月間経口投与した試験で、乳腺、下垂体等の腫瘍の発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

お問い合わせ先
田辺三菱製薬株式会社
くすり相談センター
専用ダイヤル 0120-753-280
(弊社営業日の 9:00~17:30)

販売
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

プロモーション提携
吉富薬品株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065東京都千代田区西神田3-5-2

T11A-20

2012年1月(修正版)